

## 総 説 (教授就任記念講演)

### 腹水濾過濃縮再静注法の現状と今後 ～医工連携による医療機器開発～

岡 久 稔 也, 曾我部 正 弘, 西 條 敦 郎

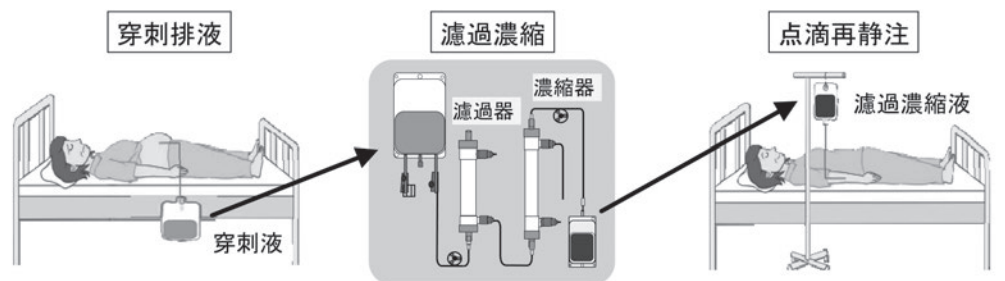
徳島大学大学院医歯薬学研究部連携研究部門寄附講座系地域総合医療学分野

(平成29年12月19日受付) (平成29年12月26日受理)

#### はじめに

腹水濾過濃縮再静注法(Cell-free and Concentrated Ascites Reinfusion Therapy; CART)は、難治性胸腹水患者に対し、穿刺排液した腹水または胸水を濾過器と濃縮器を用いて濾過濃縮し、点滴再静注する治療法である(図1, 2)。CARTは、従来、主として肝硬変患者に対し施行されてきたが<sup>1)</sup>、近年、器材や施行法などの改良と腹腔内化学療法<sup>2-4)</sup>の進歩に伴い、癌性胸腹水を伴う進行癌患者に対しても積極的に行われるようになってき

た<sup>5-8)</sup>。さらに、CARTによって採取した癌細胞の治療への応用も期待され<sup>9)</sup>、今後の癌治療を支える治療法のひとつとして注目されている。しかし、有効性や安全性に関するエビデンスの蓄積が不十分であり、CARTは海外では行われていない。また、国内における施行法もさまざまで、濾過器や濃縮器の承認外の使用法で濾過濃縮処理が行われる場合もある。このため、安全で有効なCARTを確実にを行うためのガイドラインの策定を目指し、施行法の標準化、有効性や安全性の再評価、教育体制の確立及び装置開発を含めた環境整備などが必要な状



【適応】 ◎難治性の腹水又は胸水を有する患者

【禁忌・禁止】 ×腹水又は胸水中に多量のエンドキシンが検出された患者  
×腹水又は胸水中に多量のエンドキシシンを含む可能性のある患者  
×骨髄移植後等における免疫不全患者

【使用注意】 ▲高度な静脈瘤: 循環動態の変化に伴い、破裂を来す危険性がある(2例の食道静脈瘤破裂報告)

【注意事項】 以下のような患者には医師が適当と認めた場合にのみ施行する

- 再静注によって腎障害の可能性のある腹水が貯留した患者
  - 顕性黄疸を伴う重篤な肝障害患者(総ビリルビン $\geq 5\text{mg/dL}$ )
  - 腹水(胸水)中に多量の遊離ヘモグロビンを含む患者
  - 血性腹水の認められる患者
- 再静注によって出血が伴う可能性のある患者
  - 出血傾向のある患者
- エンドキシシンの問題が考えられる患者
  - 消化管出血が認められる患者
  - 細菌性腹膜炎(胸膜炎)を併発している患者
- アンモニアやアミノ酸の再静注が悪影響を及ぼす可能性のある患者
  - 肝性脳症を合併している患者
- 循環動態に影響のある患者
  - 重篤な心不全や腎不全を合併している患者
  - 高度な静脈瘤が認められる患者
- その他
  - 卵巣癌患者(発熱をきたしやすい)
  - アレルギーや過敏症反応の経験のある患者

【保険適用】 K635 胸水・腹水濾過濃縮再静注法 (2016年4月)

特定保険医療材料名称	材料価格	手術料
腹水濾過器、濃縮再静注用濃縮器	64,100円(回路含む)	胸水・腹水濾過濃縮再静注法 4,160点

図1. 腹水濾過濃縮再静注法の治療工程と適応患者

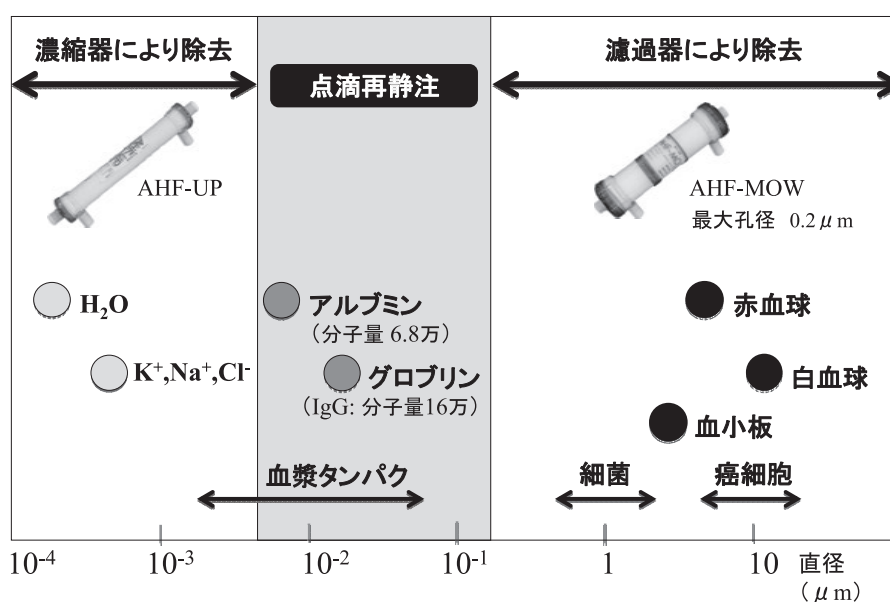


図2. 胸腹水の濾過濃縮による除去物質

況にある。さらに、胸腹水中に含まれる癌幹細胞や間葉系幹細胞を含む細胞成分や細胞増殖に関与する液性成分に関する基礎研究を進めていくことも重要である。本稿では、過去の報告をもとにCART診療の現状をまとめ、その課題と今後について述べるとともに、臨床上の課題の一部を解決するために本学が進めている医工連携・産学官連携・地域連携・病学連携による新しいCART用装置の開発について報告する。

## 1. 歴史

1939年 Davis らによって、ショック患者に対して採取した腹水を点滴静注する治療が報告され<sup>10)</sup>、その後、1960年頃より透析器を用いて濃縮した腹水が投与されるようになった。しかし、細菌感染や癌細胞の播種が問題となり、海外では腹水の再静注は施行されなくなった。わが国においては、1976年藤森らによって濾過器を用いて腹水中の細菌、癌細胞及び血球成分などを除去した後に濃縮して点滴する方法が報告された<sup>11)</sup>。1981年 CART は難治性胸腹水に対する治療法として保険適用となり、細胞成分の少ない漏出性腹水の貯留する肝硬変患者に対して主として行われてきた。2003年高松らによって、関西CART研究会に所属する8施設で、2001年の4ヵ月間に肝硬変患者24例と蛋白漏出性胃腸症患者1例に対して行われた計65回のCARTの施行状況が報告された(表

1)<sup>1)</sup>。この報告によって処理速度(3,000 mL/h以下、望ましくは1,000~2,000 mL/h)や濃縮率(10倍)の目安が示され、現在使用している濾過器や濃縮器の添付文書にも重要な基本的注意事項として記載されている。

その後、器材、機器及び施行法の改良によって、細胞成分の豊富な粘度の高い癌性胸腹水に対しても施行されるようになり、2010年以降、国内学会でも活発な報告がみられるようになった(図3)。Matsusaki らは、吸引装置による定圧の陰圧によって濾過器の中空糸の外側から内側へ向けての濾過(外圧濾過法)を行い、濾過器の目詰り時に用手洗浄を行う定圧吸引式の濾過濃縮法(KM-CART システム)を考案し、2011年CART研究会によって肝硬変患者44例と癌患者73例に対する治療成績が報告された(表1)<sup>7)</sup>。

2015年の肝硬変診療ガイドライン(日本消化器病学会)では、「難治性腹水に対してCARTは腹水穿刺排液アルブミン静注と同程度に有効であり、治療選択肢のひとつとして試みることを提案する」(推奨度2:弱い推奨, エビデンスレベルB:質の低いエビデンス)となっている<sup>12)</sup>。また、婦人科領域では、1994年Fukaya らによって排卵誘発時の卵巣刺激によって胸腹水が発生する卵巣過剰刺激症候群(ovarian hyperstimulation syndrome; OHSS)に対するCARTが報告され<sup>13)</sup>、その後OHSSに対しても施行されるようになり<sup>14)</sup>、2011年の重篤副作用疾患別対応マニュアル(厚生労働省)のOHSS

表 1. CART に関する多施設共同研究

報告者 (年)	高松正剛, 他 (2003年) <sup>1)</sup>	Japanese CART study group, et al. (2011年) <sup>7)</sup>	Hanafusa N, et al. (2017年) <sup>8)</sup>
調査期間	2001年 4 ~ 7 月	2008年10月~2010年 7 月 <sup>*1</sup>	2014年1月~2015年1月
参加施設	関西 CART 研究会 (8 施設)	CART 研究会	22施設
解析対象 患者数	25人	117人 <sup>*1</sup>	142人 <sup>*3</sup>
CART 施行回数	65回		350回 <sup>*3</sup>
原疾患 癌	0 人 (0 %)	73人 (62.4%) <sup>*2</sup>	128人 (85.9%) <sup>*4</sup>
肝硬変	24人 (96.0%)	44人 (37.6%)	17人 (11.4%)
その他	1 人(4.0%)		4 人 (2.7%)
CART 施行回数	2.8±2.1回		2.4±2.7回
CART 施行期間	18.7±21.3日 (初回~最終)		16.6±25.4日 (間隔)
濾過器/濃縮器	AHF-MO / AHF-UNH PS filter-AS / PS filter-AS	AHF-MOW / AHF-UNH PS filter-AS / PS filter-AS	AHF-MOW / AHF-UP
濾過方向		外圧濾過100%	内圧濾過89.3%/外圧濾過10.7%
装置		定圧吸引式100%	ポンプ式78.2%/落差式21.8%
ヘパリン投与 (量)			26.6% (797±418 U/kg ascites)
胸腹水量	3,216±851 mL	肝硬変10.5±3.5 L・癌6.4±3.0 L (2.84±0.66 L <sup>*1</sup> )	3,708±1,718 g
濾過濃縮液量	338±120 mL	肝硬変1.1±0.6 L・癌0.8±0.4 L (0.46±0.14 L <sup>*1</sup> )	491±320 g
濃縮率	10.2±2.8		9.2±4.9
処理速度	2,703±1,256 mL/h	肝硬変5.9±2.2 min/L・癌9.0±2.6 min/L (12.1±3.9 min/L <sup>*1</sup> )	
静注速度	157±115 mL/h	100~150 mL/h	
採取終了から再静注まで	206±106 min	肝硬変64±32 min・癌57±28 min (処理時間)	
濾過器の洗浄回数		肝硬変1.8±2.1回・癌3.0±2.5回	
血液濃度 Alb (前/最終後)	2.6±0.5 g/dL/2.7±0.5 g/dL		2.5±0.5 g/dL/2.9±0.9 g/dL
腹水濃度 蛋白質 (処理前/後)			2.7±1.5 g/dL/13.6±6.6 g/dL
Alb (処理前/後)		1.7±0.6 g/dL/8.0±2.0 g/dL <sup>*1</sup>	1.4±0.8 g/dL/7.4±3.8 g/dL
Glb (処理前/後)		1.8±0.5 g/dL/7.1±1.4 g/dL <sup>*1</sup>	
回収 蛋白質 (率・量)			72.0±18.1%・67.8±41.6 g
Alb (率・量)		71.1±9.6% <sup>*1</sup>	73.8±16.9%・37.8±24.7 g
Glb (率・量)		57.6±7.1% <sup>*1</sup>	
併用薬 ステロイド	5 人 (20.0%)・12回 (18.5%)		115/146人(78.8%)
NSAIDs	9 人 (36.0%)・23回 (35.4%)		15/146人(10.3%)
体温 施行前/最高体温	36.5±0.5℃/37.3±0.9℃		
体温上昇度	0.8±0.7℃		
≥0.5℃	15/18人 (83%)・28/47回 (60%)		
≥1.0℃	9/18人 (50%)・18/47回 (38%)		
副作用 ショック	なし	なし	24人(16.8%)・35回(10.5%)
肝性脳症	なし	なし	1 例(0.7%)・1 回(0.3%)
消化管出血	なし	なし	なし

\* 1) 2008年 4 月から 9 月に行った11例の癌患者に対する, 濾過器目詰り時の洗浄を行わない条件で濾過不能となるまでの評価も同時に報告。

\* 2) 卵巣癌29人 (39.7%), 胃癌12人 (16.4%), 胆嚢癌11人 (15.1%), 大腸癌 7 人 (9.6%), 脾臓癌 4 人 (5.5%), その他10人 (13.7%)。

\* 3) 安全性のみ146人, 355回の CART で評価。

\* 4) 卵巣癌38人 (25.5%), 肝胆道癌28人 (18.8%), 脾臓癌22人 (14.8%), 胃癌13人 (8.7%), 大腸癌 9 人 (6.0%), 子宮癌 5 人 (3.4%), 食道癌 2 人 (1.7%), その他 11人 (7.4%)。

管理アルゴリズムでは, 胸腹水による著明な呼吸障害や保存的治療で軽快しない乏尿・脱水に対して CART の施行が推奨されている<sup>15)</sup>。2015年の卵巣癌ガイドライン (日本婦人科腫瘍学会) には, 卵巣癌に対して「腹水による苦痛の緩和目的に病態を考慮した上で利尿薬の投与, 腹水ドレナージ, 腹腔静脈シャント, CART が考慮される」(グレード C1: 行うことを考慮してもよいが, 未だ科学的根拠が十分ではない) と掲載され, 婦人科領域

においても CART が次第に施行されるようになった<sup>16)</sup>。2017年 Hanafusa らによって CART に関する市販後調査の結果が報告され, 2014年 1 月から2015年 1 月の間に22施設で142例の患者に対して, 落差式またはポンプ式の濾過濃縮法によって行われた350回の CART では, 86%が癌性胸腹水患者, 11%が肝硬変患者であり, 癌患者で最も多いのは卵巣癌 (25.5%) で, 癌患者の約半数が消化器癌であった (表 1)<sup>8)</sup>。

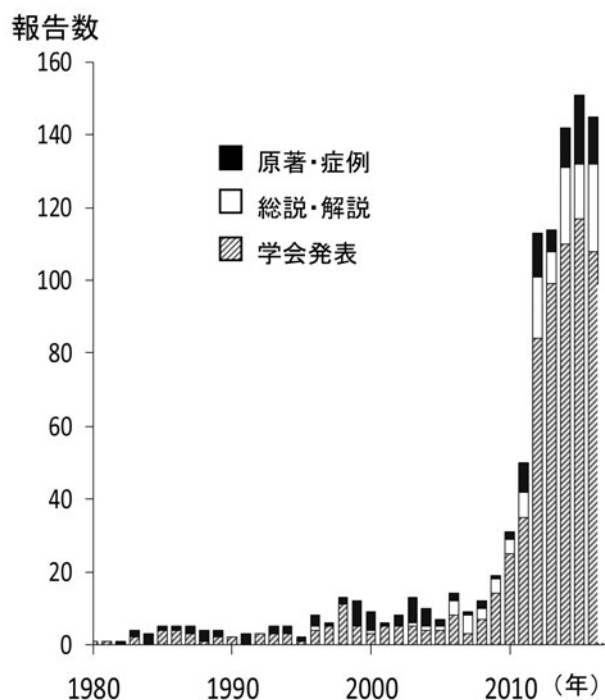


図3. CARTに関する国内外の報告数の推移

## 2. 適応

CARTの適応は、食事療法や薬物療法などによってコントロール不可能な難治性の腹水または胸水を有する患者である(図1)。禁忌は、腹水または胸水中に多量のエンドトキシンが検出された患者、多量のエンドトキシンを含む可能性のある患者及び骨髄移植後等における免疫不全患者である。慎重にCARTの適用を検討すべき患者としては、食道静脈瘤、黄疸を伴う重篤な肝障害(総ビリルビン値5 mg/dL以上)、溶血胸腹水、血性胸腹水、出血傾向、消化管出血、細菌性腹膜炎(胸膜炎)及び肝性脳症を伴う患者などである(図1)。

血性胸腹水中の赤血球は濾過器によって除去されるが、溶血がみられる場合には遊離ヘモグロビン(分子量6.5万)が濾過濃縮されて再静注されることによって腎障害をきたす危険性があるため、溶血の有無を確認し、血性胸腹水の場合には溶血を防ぐために濾過器の濾過圧を100 mmHg (13 kPa) 以下の状態で濾過する必要がある<sup>17)</sup>。さらに、エンドトキシン、サイトカイン(TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8など)、ビリルビン(直接、間接)及び濾過濃縮時に凝集予防目的に使用した抗凝固剤(ヘパリン、低分子

ヘパリン)も濾過器の中空糸膜を通過し、直接ビリルビンと低分子ヘパリン以外は濃縮器によって濃縮されるため、注意が必要である。

CARTは1981年以降、難治性の腹水および胸水に対して保険適用されている。診療報酬算定において、2週間に1回、特定保険医療材料価格(腹水濾過器、濃縮再静注用濃縮器(回路を含む) 64,100円)と手術料(胸水・腹水濾過濃縮再静注法, 4,160点)が算定できる(平成26年4月)。また、包括評価制度(DPC)における診療報酬算定では、CARTは手術の部で算定され、出来高による算定が可能である。

## 3. 施行法

(1) 胸腹水の採取: CART施行時の初回の腹水採取量は3,000 mLを目安とし、急激な腹水の採取は血圧低下を起こす危険性があるため、1,000~2,000 mL/hの速度で採取を行う。しかし、近年、癌性腹膜炎に対するCART施行時の排液量の増加が報告されている<sup>7,18,19)</sup>。特に癌性腹膜炎患者に対する抗癌剤の腹腔内投与の際には、腹水中の抗癌剤濃度を上げるために大量の腹水を排液する必要がある、CARTの併用によって、より安全に腹腔内化学療法時の排液を行うことが可能となる<sup>6)</sup>。CART施行時の胸腹水の穿刺排液に際しては、目的や患者の状態によって排液量や排液速度を調節するとともに、バイタルサインのモニタリングや輸液を行いながら施行し、循環動態を安定させるために濾過濃縮液の点滴再静注を速やかに開始する必要がある。また、大量の腹水を排液するためには、骨盤内に排液用のカテーテルを挿入することが有効であり、認可を受けた排液用カテーテルの開発が望まれる。

(2) 濾過濃縮: 濾過濃縮は、濾過器と濃縮器をチューブ回路セットに連結し、濾過濃縮用装置に装着して行う。現在、濾過器は2001年発売のAHF-MO(旭化成メディカル(株), 東京)、濃縮器は2011年発売のAHF-UP(旭化成メディカル(株))のみが使用可能である(表2)。濾過濃縮に際しては、基本的に濾過器の添付文書(2017年9月, 第7版)と濃縮器の添付文書(2017年9月, 第5版)に準拠した方法で行い、その手技に関しては、実践アフレス技術マニュアル2016(日本アフレス学会)に解説されている<sup>17)</sup>。

現在、胸腹水の濾過濃縮の駆動方式には、落差式、ポンプ式及び定圧吸引式の3種類が用いられている(表3)。

表2. CART で使用される濾過器と濃縮器

		腹水濾過器 AHF-MO	腹水濃縮器 AHF-UP
中空糸	材質 内径・膜厚 最大孔径	ポリエチレン* 280 $\mu\text{m}$ ・50 $\mu\text{m}$ 0.2 $\mu\text{m}$	ポリスルホン 200 $\mu\text{m}$ ・45 $\mu\text{m}$
最高使用 TMP		500 mmHg (66 kPa)	500 mmHg (66 kPa)
有効膜面積		1.5 $\text{m}^2$	1.5 $\text{m}^2$
滅菌法		$\gamma$ 線滅菌	$\gamma$ 線滅菌
充填液		生理食塩水	ピロ亜硫酸ナトリウム及び 炭酸ナトリウム水溶液
プライミングボリューム (内・外)		120 mL・270 mL	90 mL・85 mL
容器寸法 (長さ・直径)		292 mm×55 mm	330 mm×38 mm

\*親水化剤としてエチレン・ビニルアルコール共重合体を使用

表3. CART で使用される濾過濃縮用装置 (2017年12月現在)

装置	落差式	ポンプ式			定圧吸引式
	・点滴台1本 ・支持具2個	多用途血液処理用装置 (CART 用モードを装備)		CART 専用装置	KM-CARTシステム ・吸引器1台 ・輸液ポンプ 2台 (又はロー ラーポンプ)
		ACH-Σ 旭化成メディカル(株)	KM-9000 川澄化学工業(株)	T-CART (株)タカトリ	
濾過方式	全量濾過	全量濾過	循環濾過	全量濾過	全量濾過
濾過方向	内圧・外圧	内圧	内圧・外圧	内圧	外圧
濃縮率設定	不能	可能	可能	可能	不能
圧モニタ	なし	あり	あり	あり	なし
目詰り対応	用手洗浄	自動排液	用手洗浄	自動洗浄	用手洗浄
装置承認		2007年	2008年	2016年	

また、濾過方向として、濾過器の中空糸の内側から外側に向けて濾過する内圧濾過法があり、現在も全てのポンプ式装置で用いられているが、2012年に中空糸の外側から内側に向けて濾過する外圧濾過法が追加承認された。中空糸外面は内面に比べて総面積が広いこと、目詰まりを起こしにくいとされ、さらに、中空糸の外側のプライミングボリュームが270 mLであり、内側の120 mLと比較して大きいことも、目詰まりの生じにくさに影響する可能性が考えられる。しかし、濾過方式の生体に及ぼす影響の違いについては十分に検証されておらず、更なる検討が必要である。また、現在の濾過器 (AHF-MO) の添付文書には、使用方法等として、4種類の方法 (内圧濾過法・ポンプ式、内圧濾過法・落差式、外圧濾過法・ポンプ式、外圧濾過法・落差式) における操作法の一例

が示されている。この濾過器や濃縮器は落差やローラーポンプで胸腹水を送り込む使用方法での承認を得ているため、それ以外の濾過濃縮法は承認外の使用法となる点で注意が必要である。今後、陰圧を加えて濾過濃縮を行う方法の安全性と有効性に関する詳細な検討を行い、追加承認を含めた対応を議論する必要がある。

ポンプ式装置には多用途血液処理用装置が用いられている。CART 用モードのある多用途装置は2機種あり、全ての胸腹水を濾過する全量濾過 (dead end) 方式と、胸腹水バッグと濾過器の間を循環させながら胸腹水の流れる方向と直行方向に濾過を行う循環濾過 (cross flow) 方式が採用されている (図4)。2016年にわれわれの開発した胸腹水濾過濃縮用装置 (T-CART) は、CART 専用装置であり、全量濾過方式を採用し、ローラーポンプ

を濾過器と濃縮器の間に配置したことによって、胸腹水中への細胞成分にローラーポンプの物理的刺激が加わらない設計にしている。ポンプ式装置では、中空糸の破損による細菌や癌細胞などの再静注を起ささないために、準備洗浄を始める際に自動的に濾過器のリークチェックを行うが、ポンプ式装置を用いない場合には、添付文書で決められた方法で濾過器のリークチェックを行う必要がある<sup>17)</sup>。

濃縮率は、10倍（再静注量が採取量の1/10）が目安となっている<sup>1)</sup>。また、腹水の処理速度（腹水濾過および濃縮の速度）が速すぎると発熱をきたす危険性があるため、腹水処理は3,000 mL/h 以下で行うこと（1,000～2,000 mL/h が望ましい）とされている<sup>1,17)</sup>。これは、濾過時に中空糸膜に付着した細胞成分に過度の剪断応力（shear stress）が加わって発熱原因物質が産生されることを防ぐためとされている<sup>20)</sup>。しかし、2014年の市販後調査では、発熱に対する予防投薬を行っていない肝硬変患者において濾過流量と体温上昇の間に弱い相関を認めただけで、癌性腹水患者では濾過流量と体温上昇の間に相関は認められていない<sup>8)</sup>。今後、発熱の原因物質、発熱と処理速度との関係、発熱に対する予防投薬の必要性和有効性及び最適な処理速度に関する更なる検討が必要である。

濾過器や濃縮器の目詰まりは、処理量の低下をきたし、再静注する濾過濃縮液の減少を招く。濾過器と濃縮器の耐圧（最高使用膜間圧力差）は500 mmHg（66 kPa）であるが、濾過圧力が300 mmHg（40 kPa）を超えるような場合には、目詰まり等の異常が考えられ、濾過流速を低下させる等の処置を行うことが必要となる。濾過器の目詰まりに対する多用途血液処理用装置の自動対処法として、胸腹水の流入ポートと反対側のポートよりドレナージしながら、流速を下げて濾過濃縮を続ける方法が行われてきた。しかし、ヘッダー部の凝集物による詰まりや中空糸孔の詰まりには対応できない。目詰まりを起しにくいとされている外圧濾過法や、手動的な洗浄も行われているが、目詰まりに対する有効性と安全性は十分に検討されていない。濾過器と濃縮器の目詰まりを防ぐために、採取バッグにヘパリンを投与する場合もあるが、ヘパリンは濾過濃縮されて再静注されることによって出血をきたす危険性があり、注意が必要である。また、耐圧を超える圧力を加えた洗浄は、中空糸の破損を生じる危険性がある。現在、濾過器や濃縮器の安全で有効な洗浄法は確立されておらず、目詰まりの予防法や対処法についても、今後の検討が必要である。

（3）点滴再静注：濾過濃縮液には高濃度の蛋白質を含むため、再静注の際には輸血セットを使用し、発熱を

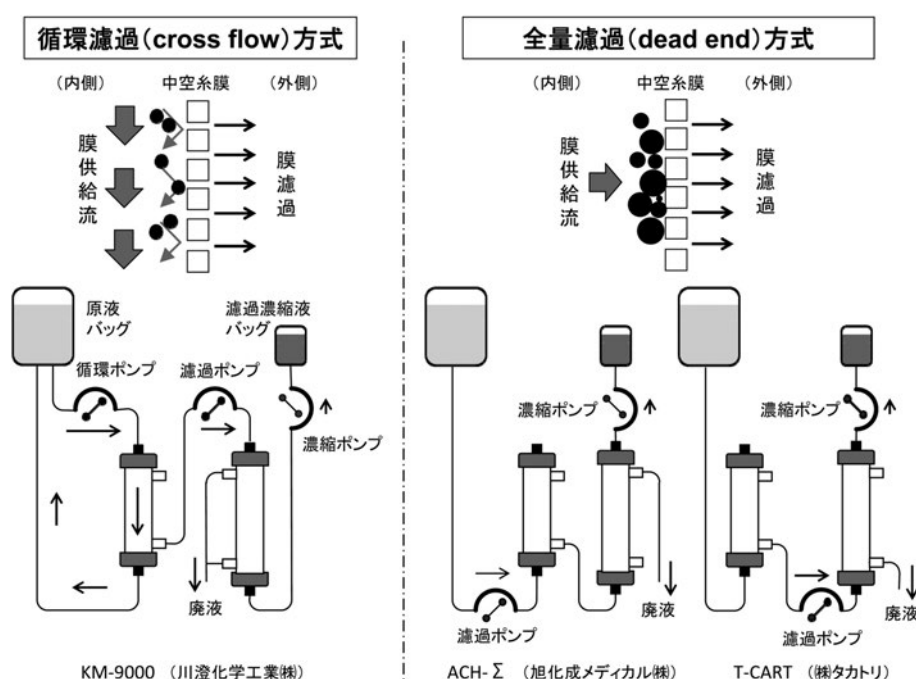


図4. CARTで使用するポンプ式濾過濃縮装置の濾過方式

避けるために点滴速度は100~150 mL/hとする<sup>1,21)</sup>。発熱がみられた場合には、ステロイド、非ピリン系解熱鎮痛剤、非ステロイド性抗炎症薬などが投与され、また、施行前に予防投与する場合もある。

#### 4. 有効性

CARTを行う際の胸腹水の穿刺排液は、腹部膨満感、腹痛及び呼吸困難などの症状を緩和し、生活の質を向上させる。CARTによる症状緩和効果として、Japanese version of the M. D. Anderson Symptom Inventory (MDASI-J)やEastern Cooperative Oncology Group performance statusの改善及び食事摂取量の増加などが報告されている<sup>8,22)</sup>。また、胸腹水中に含まれるアルブミンやグロブリンなどの有効成分のCARTによる自己再利用は、胸腹水の排液による栄養状態の悪化を防ぐとともに、血液の膠質浸透圧上昇に伴う循環血液量の増加などにより尿量を増加させる。さらに、このようなCARTによる症状の緩和や栄養状態の維持は、胸腹水の貯留によって困難となる化学療法などの治療の継続を可能とする。

CARTによって点滴再静注されるアルブミンの量は、採取した胸腹水の状態（処理量、濃度）や処理法（濾過方式、処理速度）などによって影響される。市販後調査では、 $3,708 \pm 1,718$  gの胸腹水から、蛋白質 $67.8 \pm 41.6$  g（回収率 $72.0 \pm 18.1\%$ ）とアルブミン $37.8 \pm 24.7$  g（回収率 $73.8 \pm 16.9\%$ ）が再静注された<sup>8)</sup>。この報告でのアルブミンの平均再静注量は、12.5 gのアルブミン製剤（2016年4月の薬価：5% 5,463円、25% 5,709円）の約3本分に相当する。わが国のアルブミン自給率は2007年の63%をピークに、ここ数年は約60%の状況が続いている。韓国以外のアジア、アセアン各国のアルブミン自給率はさらに低く、今後の医療の進歩と少子高齢化に伴ってアルブミンの不足状況が深刻化すると予測される。CARTによる自己のアルブミンの再利用は、アルブミン製剤の消費量を抑える点からも有用である。

CARTの濾過濃縮液に含まれるグロブリンの再静注により、化学療法などによって免疫力の低下した患者に対する感染予防効果が期待される。 $2,840 \pm 660$  mLの癌性胸腹水から得られた $460 \pm 140$  mLの濾過濃縮液のグロブリン濃度は $7.1 \pm 1.4$  g/dL（回収率 $57.6 \pm 7.1\%$ ）であり<sup>7)</sup>、グロブリンの平均再静注量は、2.5 g（50 mL）の静注用免疫グロブリン製剤（2016年4月の薬価：

22,295円）の約130本分に相当する。また、CARTによって再静注される胸腹水中には、アルブミンやグロブリン以外にもさまざまな物質が含まれており、今後、胸腹水中に含まれる有用物質および有害物質に関する詳細な検討が必要である。

近年、腹腔内化学療法時にCARTが行われるようになってきた。Taxane系抗癌剤であるpacritaxel (PTX)とdocetaxel (DOC)は、細胞内の微小管に作用して細胞増殖を阻害し、腹膜播種をきたしやすい未分化型癌にも高い奏効率を示すため、卵巣癌、非小細胞肺癌、乳癌、胃癌を始めとするさまざまな癌の治療に使用されている。また、PTXやDOCは高分子量の脂溶性物質で腹腔内投与時の吸収が緩徐であるため、高い腹水中濃度が長時間維持され、リンパ系への移行も良好で、癒着を起こしにくく頻回の投与が可能であるため、腹腔内投与にも使用される。

抗癌剤の腹腔内投与を行う際には、投与した抗癌剤の腹水中濃度を上げるために、投与前にできるだけ多くの腹水を排液し、100~500 mLの生理食塩水に溶解した抗癌剤を投与する。通常、腹水量が少ない場合は下腹部に腹腔ポートを、多い場合はカテーテルを留置し、CARTと化学療法を数コース行い排液が必要なくなった時点で腹腔ポートに変更する。多量の腹水の排液は血圧低下や栄養状態の悪化を引き起こす危険性があるが、CARTを併用することによって、安全に多量の腹水の排液が可能となる<sup>6)</sup>。

Taxane系抗癌剤の腹腔内投与は副作用が軽微である反面、薬剤が表面より1 mm程度しか浸達しないため、腹腔内投与に際しては全身化学療法との併用が行われる。卵巣癌に対するPTX腹腔内投与と全身化学療法との併用は、その有用性と安全性が確認され、推奨治療の一つとなっている<sup>2,3)</sup>。また、腹膜播種を伴う進行胃癌に対するS1内服とPTXの静脈内および腹腔内併用療法では、治療開始時に多量の腹水貯留を伴わない患者において、経過中に腹水の増強によりCARTを行った患者と、処置が必要なほどの腹水の出現を伴わなかった患者の間の全生存期間に有意な差は認められなかったと報告されている<sup>5)</sup>。

化学療法の進歩に伴い、従来のネオアジュバント（術前補助化学療法）手術やサルベージ（救済）手術と違い、手術不可能な進行癌に対して化学療法を中心とする集学的治療を行ってダウンスレージングし、根治手術が可能状況にして完全切除（R0手術）するコンバージョン（転換）手術が行われるようになってきた<sup>23)</sup>。腹膜播種



をきたした64例の進行胃癌患者に対して、S1内服とPTXの静脈内および腹腔内併用療法が施行され、腹水中の癌が消失し画像検査で根治手術可能と判断され手術を行った34例中、22例（65%）で癌が消失し、生存期間中央値が26.4ヵ月であったという成績が報告された<sup>4)</sup>。今後、更なる治療法の進歩に伴い、癌性胸腹膜炎で多量の胸腹水を合併する切除不能な進行癌の予後が、集学的治療後のコンバージョン手術によって向上すると予想され、抗癌剤の腹腔内投与時のCARTの重要性が益々高まると考えられる。

CARTでは、濾過濃縮処理が終了した時点で、濾過器の内部や、濾過器のドレナージや洗浄によって生じる廃液中に、赤血球や白血球などの細胞成分とともに癌細胞を回収することができる。CARTによって採取した細胞成分から癌細胞を抽出して癌ワクチンへ応用する取組なども行われており<sup>4)</sup>、今後、CARTの癌細胞採取の有効性についても検証する必要がある。

## 5. 安全性

CARTによる副作用は、市販後調査では146例の患者に対する355回のCARTにおいて、42例（28.8%）の患者で、56回（15.8%）のCART施行時に出現した<sup>8)</sup>。穿刺排液時の副作用の出現頻度は16.1%であり、重篤な有害事象として原発不明癌患者に対する穿刺排液時に出血を合併しショック状態となって輸血などの処置により回復した1回のCART（0.3%）以外は、血圧低下1.1%、胸痛0.3%、腹痛0.3%、呼吸困難0.3%、高アンモニア血症0.3%といずれも軽症の副作用であった。点滴再静注時の副作用は、16.1%の頻度で出現し、発熱12.4%、悪寒2.3%、悪寒を伴う震え0.3%、嘔気0.3%、高血圧0.3%、頭痛0.3%であり、いずれも軽症の副作用であった。

発熱は、最も頻度の高い副作用である。肝硬変患者に対するCARTでは、1℃以上の体温上昇が、50%の患者38%のCART施行時にみられ、その平均体温上昇度は $0.8 \pm 0.7^\circ\text{C}$ であった（表1）<sup>1)</sup>。市販後調査でも、16.8%の患者で10.5%のCART施行時に1℃以上の体温上昇が認められた<sup>8)</sup>。発熱には、エンドトキシン、サイトカイン、フィブリン繊維などさまざまな要因の関与が報告されているが、その機序については十分に解明されていない。発熱に対してはステロイドや消炎剤で対応可能であるが、CARTの対象となる患者は重篤な原疾患を有している場合が多く、発熱は患者に身体的および精神的

に大きな負担を与えかねないため、積極的な予防投与の適用が検討されるべきである。

濾過濃縮液の点滴再静注に伴う循環血液量の増加によって、収縮期血圧に軽度の上昇が報告されている<sup>8)</sup>。また、門脈圧の上昇によると考えられる食道静脈瘤の破裂が、点滴再静注によって生じた重篤な合併症として、肝硬変患者2例において報告されている<sup>24,25)</sup>。肝硬変患者にCARTを行う際には、食道静脈瘤の状態を確認するとともに、患者や家族へ静脈瘤破裂の危険性について事前に説明する必要がある。CARTの対象となる患者は、肝硬変や進行癌などによって全身状態が悪い場合も多く、十分なインフォームドコンセントを行い、患者の状態を正確に把握してCARTの適応を決めるとともに、全身管理を十分に行う必要がある。

なお、肝硬変では、筋肉で代謝されてアンモニアを解毒し肝臓のエネルギー源となる分岐鎖アミノ酸（branched chain amino acids；BCAA）が減少している。CARTによって腹水中のアミノ酸は濃縮されることなく濃縮器の排液中に廃棄されるため、肝硬変患者では、高アンモニア血症を防ぐためにもBCAA輸液製剤の点滴補充が望ましい。

また、CARTでは穿刺排液した胸腹水を別の場所で処理することが多いため、穿刺排液バッグや濾過濃縮液バッグの取り扱い違い事故を起こす危険性がある。事故防止のために輸血部門による一括管理体制を構築している施設もあり、CART施行時には氏名のダブルチェックを徹底するとともに、バーコードシステムの導入など施設の状況に応じた運用、教育及び装置の保守点検に関する院内システムを構築する必要がある。

## 6. 今後の課題

より安全で有効なCARTを施行するために、臨床および研究の両面からの充実が急務である（図5）。臨床面では、Man（人）、Machine（機器・器材・薬剤）、Media（環境）及びManagement（管理）の4つの要素を充実していく必要がある。今後、学会が中心となって、安全性と有効性の観点からCARTの適応をより明確化し、治療の標準化を目指した取り組みを進めていく必要がある。また、安全で有効なCARTを確実に行うためのガイドラインの策定を目指し、臨床研究によってCARTの有効性および安全性に関するエビデンスを充実させるとともに、基礎研究を進め、胸腹水中に含まれる癌幹細



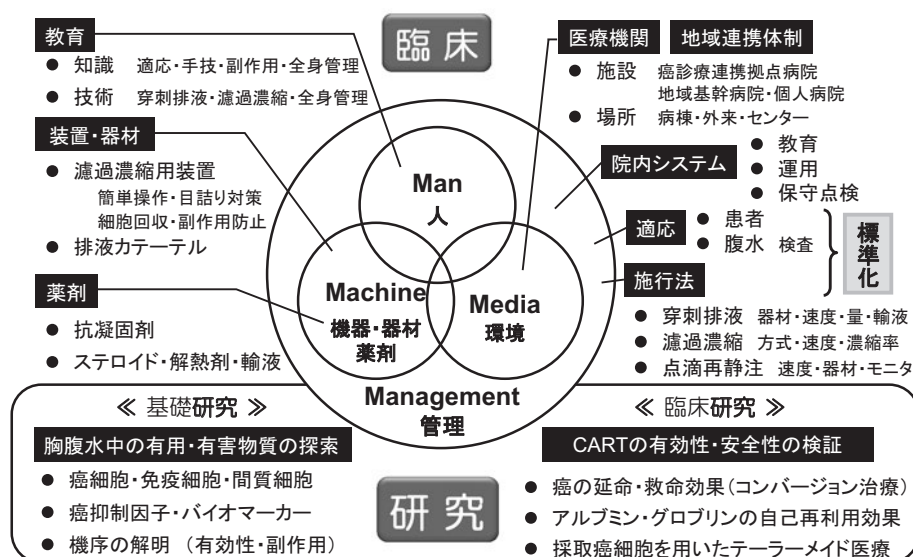


図5. CARTの構成要素と今後の課題

胞や間葉系幹細胞を含む細胞成分や細胞増殖に関与する液性成分などの探索が必要である。さらに、CARTは日本の優れた膜分離技術を用いた治療法であり、海外へのCART普及に向けての取組が必要と考えられる。

## 7. 医工連携による新しい胸腹水濾過濃縮装置の開発

日本の医療機器産業は、約8,000億円の輸入超過が続く、産学官連携や医工連携による医療機器開発は国の成長戦略の一環とされ、医療現場の将来ニーズに基づく医療機器開発が急務となっている。CARTは日本発のアフレシス療法として今後の海外展開が期待される。しかし、現在のCART用装置は、複数の血液浄化療法に対応した多機能型装置で、高価で操作が煩雑であり、臨床工学技士が濾過濃縮処理を行うことが多いため、中小規模病院ではCARTの施行が困難な状況にある。われわれの行った県内および全国調査でも、装置、経験及びマンパワーの不足などが原因でCARTが施行できていない実態が明らかとなった。

そこで、簡単に使用できる低価格な胸腹水濾過濃縮専用装置（T-CART）を課題解決型医療機器等開発事業（医工連携事業化推進事業、平成25～27年度、経済産業省／AMED）の支援の下、徳島大学とLEDバレイ徳島の関連企業である株式会社タカトリ（奈良県橿原市）との医工連携によって開発した（図6）<sup>26,27)</sup>。徳島大学病院の

敷地内にあるインキュベーションセンター（藤井節郎記念医科学センター）内に、米国ベイラー医科大学の人工臓器開発センター（能勢之彦研究室）で行っていた集中研方式（大学の研究者と企業の開発者が同じ部屋で研究開発を行う）を導入した研究開発室を設け、伴走コンサル<sup>28)</sup>による知財・薬事・事業化に関する継続した指導を受けながら、イノベーション対話ツール<sup>29)</sup>の活用（大学等シーズ・ニーズ創出強化支援事業、平成26年度、文部科学省）によるデザイン思考を導入した研究開発を進め、平成28年8月に製造販売承認を取得した（図7）。現在、CART専用装置は本製品しかなく、本製品もしくは本製品の更なる改良（中堅・小企業への橋渡し研究開発促進事、平成27～28年度、NEDO）により、安価で簡便なCART専用装置が普及することによって国内外の医療施設でのCARTの施行が容易になれば、難治性胸腹水に苦しむ患者の生活の質の向上ならびに新しい癌治療体系の構築に寄与できると考えられる。

## おわりに

化学療法の進歩や免疫チェックポイント阻害剤の出現に伴い、癌の治療は大きく変わろうとしている。また、再生医療の発展により肝硬変の治療も今後の進展が期待される。CARTは、1981年より保険適用となった胸腹水を自己再利用する治療法であるが、対象となる疾患の

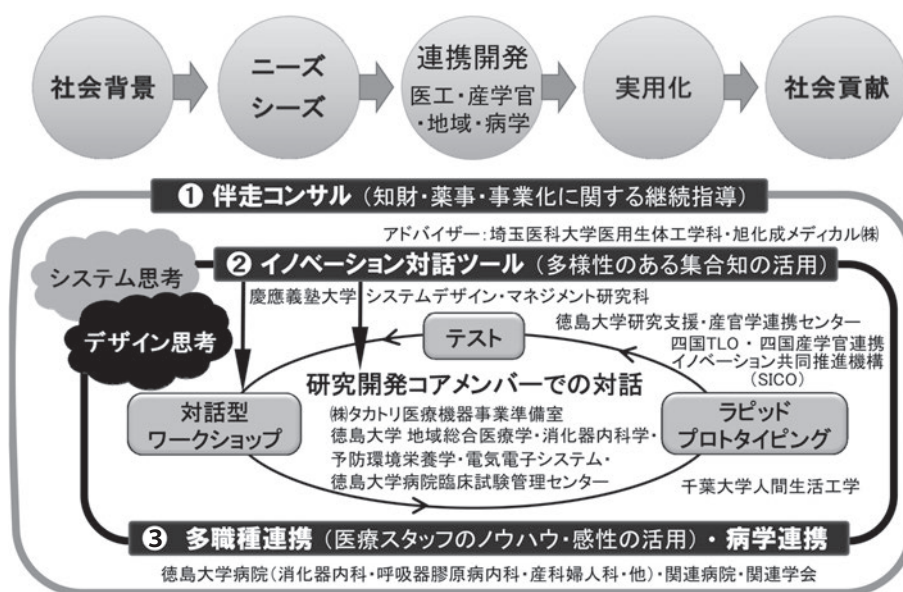


図6. 医工連携・産学官連携・地域連携・病学連携による医療機器開発

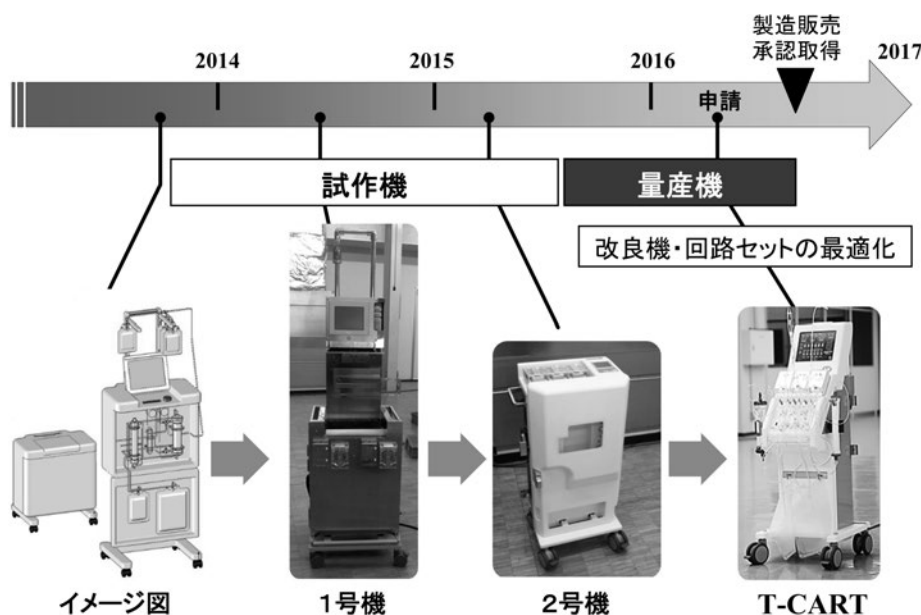


図7. 新しい胸腹水濾過濃縮装置の開発

治療法の進歩に伴い、CARTの重要性も益々高まると考えられる。今後、胸腹水の成分に関する基礎研究を進めるとともに、安全で有効なCARTを確実に行うためのガイドラインの策定を目指し、施行法の標準化、化学療法や免疫療法との併用による有効性や安全性の再評価、教育体制の確立及び装置開発を含めた環境整備を進めていく必要がある。

## 文 献

- 1) 高松正剛, 宮崎浩彰, 片山和宏, 山東剛裕, 他: 難治性腹水症に対する腹水濾過濃縮再静注法 (CART) の現状—特に副作用としての発熱に影響する臨床的因子の解析—. 肝胆膵, 46: 663-669, 2003
- 2) Armstrong, D.K., Bundy, B., Wenzel, L., Huang, H.Q.,

- et al.*: Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N. Engl. J. Med.*, **354** : 34-43, 2006
- 3) Provencher, D.M., Gallagher, C.J., Parulekar, W.R., Ledermann, J.A., *et al.*: OV21/PETROC: A randomized Gynecologic Cancer Intergroup phase II study of intraperitoneal versus intravenous chemotherapy following neoadjuvant chemotherapy and optimal debulking surgery in epithelial ovarian cancer. *Ann. Oncol.* doi : 10.1093/annonc/mdx754, 2017
  - 4) Kitayama, J., Ishigami, H., Yamaguchi, H., Yamashita, H., *et al.*: Salvage gastrectomy after intravenous and intraperitoneal paclitaxel (PTX) administration with oral S-1 for peritoneal dissemination of advanced gastric cancer with malignant ascites. *Ann. Surg. Oncol.*, **21** : 539-546, 2014
  - 5) Yamaguchi, H., Kitayama, J., Emoto, S., Ishigami, H., *et al.*: Cell-free and concentrated ascites reinfusion therapy (CART) for management of massive malignant ascites in gastric cancer patients with peritoneal metastasis treated with intravenous and intraperitoneal paclitaxel with oral S-1. *Eur. J. Surg. Oncol.*, **41** : 875-80, 2015
  - 6) 石神浩徳, 北山丈二, 山口博紀, 渡邊聡明: 癌性腹膜炎を伴う胃癌に対する集学的治療—CARTと腹腔内化学療法を併用した積極的治療戦略—. *日本アフエシス学会雑誌*, **33** : 162-166, 2014
  - 7) Japanese Cart Study Group, Matsusaki, K., Ohta, K., Yoshizawa, A., *et al.*: Novel cell-free and concentrated ascites reinfusion therapy (KM-CART) for refractory ascites associated with cancerous peritonitis; its effect and future perspectives. *Int. J. Clin. Oncol.*, **16** : 395-400, 2011
  - 8) Hanafusa, N., Isoai, A., Ishihara, T., Inoue, T., *et al.*: Safety and efficacy of cell-free and concentrated ascites reinfusion therapy (CART) in refractory ascites; Post-marketing surveillance results. *PLoS One*, **12**, doi : 10.1371/journal.pone.0177303, 2017
  - 9) Ai, Y.Q., Cai, K., Hu, J.H., Jiang, L.W., *et al.*: The clinical effects of dendritic cell vaccines combined with cytokine-induced killer cells intraperitoneal injected on patients with malignant ascites. *Int. J. Clin. Exp. Med.*, **7** : 4272-4281, 2014
  - 10) Davis, H.A., Blalock, J.F.: Autologous and Homologous Transfusion of Human Ascitic Fluid. *J. Clin. Invest.*, **18** : 219-242, 1939
  - 11) 藤森義蔵, 山崎善弥, 三条健昌, 小島靖, 他: 濾過除菌除癌細胞, 濃縮腹水静注療法の研究 (第4報). *人工臓器*, **5** : 165-168, 1976
  - 12) 肝硬変合併症の診断・治療 (2) 腹水, 肝硬変診療ガイドライン2015 (改訂第2版). (日本消化器病学会 編), 南江堂, 東京, 2015, pp. 111-112
  - 13) Fukaya, T., Chida, S., Terada, Y., Funayama, Y., *et al.*: Treatment of severe ovarian hyperstimulation syndrome by ultrafiltration and reinfusion of ascitic fluid. *Fertil Steril*, **61** : 561-564, 1994
  - 14) 苛原稔, 矢野哲, 深谷孝夫, 峯岸敬, 他: 卵巢過剰刺激症候群の管理方針と防止のための留意事項 (平成20年度生殖・内分泌委員会報告). *日本産科婦人科学会雑誌*, **61** : 1138-1145, 2009
  - 15) 重篤副作用疾患別対応マニュアル 卵巢過剰刺激症候群 (OHSS). 厚生労働省, 2011
  - 16) 再発卵巢癌, 卵巢がん治療ガイドライン2015版. (日本婦人科腫瘍学会 編), 金原出版, 東京, 2015, pp. 144-145
  - 17) 山家敏彦: 腹水濾過濃縮再静注法. *日本アフエシス学会雑誌*, **35** : 303-308, 2016
  - 18) Maeda, O., Ando, T., Ishiguro, K., Watanabe, O., *et al.*: Safety of repeated cell-free and concentrated ascites reinfusion therapy for malignant ascites from gastrointestinal cancer. *Mol. Clin. Oncol.*, **2** : 1103-1106, 2014
  - 19) Wang, L., Okubo, T., Shinsaka, M., Kobayashi, A., *et al.*: Efficacy and safety of cell-free and concentrated ascites reinfusion therapy (CART) in gynecologic cancer patients with a large volume of ascites. *J. Obstet Gynaecol. Res.*, **41** : 1614-1620, 2015
  - 20) Kao, W.J.: Evaluation of leukocyte adhesion on polyurethanes: the effects of shear stress and blood proteins. *Biomaterials*, **21** : 2295-2303, 2000
  - 21) Katoh, S., Tatsukawa, H., Kondoh, M., Inoue, M., *et al.*: Prevention of the febrile reaction occurring on reinfusion of cell-free and concentrated autogenous ascites. *Jpn. J. Med.*, **30** : 311-317, 1991
  - 22) Ito, T., Hanafusa, N., Iwase, S., Noiri, E., *et al.*: Effects of cell-free and concentrated ascites reinfusion therapy (CART) on symptom relief of malignancy-

- related ascites. *Int J. Clin. Oncol.*, 20 : 623-627, 2015
- 23) Sato, Y., Ohnuma, H., Nobuoka, T., Hirakawa, M., *et al.*: Conversion therapy for inoperable advanced gastric cancer patients by docetaxel, cisplatin, and S-1 (DCS) chemotherapy : a multi-institutional retrospective study. *Gastric Cancer*, 20 : 517-526, 2017
- 24) 柴崎浩一：難治性腹水に対する腹水濾過濃縮再静注療法. 新潟県医師会報, 409 : 2 - 8, 1984
- 25) 小島孝雄, 金武康文, 川瀬光八郎, 杉浦淳策, 他：肝硬変症の難治性腹水に対する自家腹水濾過濃縮再静注療法—とくに有効性に関わる因子について—. 臨牀消化器内科, 8 : 609-614, 1993
- 26) 『健幸しこく』明日への挑戦～ヘルスケア分野におけるものづくり・サービス創出のための取組事例集, 四国経済産業局, 高松, 2015, pp. 1-2
- 27) Okahisa, T., Sogabe, M., Uyama, M., Nakagawa, T., *et al.*: Development of a novel cell-free and concentrated ascites reinfusion therapy (CART) machine which can be easily used in safety. The 63rd Annual Conference of American Society for Artificial Internal Organs (ASAIO), Chicago, IL, June 24, 2017
- 28) 医工連携による医療機器事業化ガイドブック (2015年3月改訂版) 経済産業省三菱総合研究所 編, 2015
- 29) イノベーション対話ガイドブック 文部科学省委託事業報告書 慶應義塾大学大学院システムデザイン・マネジメント研究科, 2015

## *Current and future status of the cell-free and concentrated ascites reinfusion therapy (CART)*

*Toshiya Okahisa, Masahiro Sogabe, and Atsuro Saijo*

*Department of General Medicine and Community Health Science, Tokushima University Graduate School, Tokushima, Japan*

### SUMMARY

Cell-free and concentrated ascites reinfusion therapy (CART) is an effective and safe therapy for patients with refractory ascites or pleural effusion. CART was mainly performed conventionally for patients with liver cirrhosis. In addition to the improvement of the device and procedure, CART has been performed widely for patients with advanced cancer by progress of the intraperitoneal chemotherapy. Furthermore, cancer therapy that applies cancer cells obtained by filtration process is considered, and CART attracts attention as one of the important therapies to support future cancer therapy. However, the therapeutic method of CART has not been standardized yet, and the accumulated evidence about its effectiveness and safety is insufficient. Therefore, aiming at the development of guidelines to perform CART safely and effectively, standardization of the CART procedure and evaluation of its efficacy and safety, establishment of an educational system, and environmental improvement, including the development of equipment, are necessary.

Key words : refractory ascites, pleural effusion, cell-free and concentrated ascites reinfusion therapy